

関節リウマチ(RA)に対するトファシチニブ使用の手引き

トファシチニブは、ヤヌスキナーゼファミリー(JAK1/JAK2/JAK3/TYK2)を阻害する JAK 阻害薬であり、複数のサイトカインシグナルの伝達抑制による免疫抑制作用により抗リウマチ作用を示す薬剤である¹。関節リウマチ(RA)の適応は米国では 2012 年 11 月に、本邦では 2013 年 3 月に承認された。一方、欧州ではリスク・ベネフィットの観点から 2013 年 4 月の時点では承認が見送られ、再申請にて 2017 年 3 月に承認された。ただし、欧州医薬品庁は 2021 年 6 月に市販後安全性試験(A3921133 試験^{2,3,4})の結果に基づき、65 歳以上の患者、喫煙者または長期間の喫煙歴がある患者、心血管危険因子および悪性腫瘍のリスク因子を有する患者に対しては適切な代替治療法がない場合のみトファシチニブを使用すべきであるとの勧告を出した。トファシチニブは生物学的製剤と比べて、主要心血管イベント、重篤な感染症、悪性腫瘍、静脈血栓症、帯状疱疹の頻度が多いとの報告がある⁵。

手引きの目的

トファシチニブは、RA 患者の臨床症状の改善・関節破壊進行の抑制・身体機能の改善が臨床試験により証明された薬剤であるが、投与中に重篤な有害事象を合併する可能性がある^{1,6}。本手引きは、国内外の市販前後調査結果や使用成績報告をもとに、トファシチニブ投与中の有害事象の予防・早期発見・治療のための対策を提示し、各主治医が添付文書を遵守して適正に薬剤を使用することを目的に作成した。

対象患者

- 過去の治療において、メトレキサート(MTX)をはじめとする少なくとも 1 剤の抗リウマチ薬等による適切な治療を行っても、疾患活動性に起因する明らかな症状が残る場合に投与すること。
その目安としては以下の条件を認める場合が考慮される、
 - 中等度以上の疾患活動性(CDAI>10、SDAI>11、DAS28-ESR \geq 3.2 のいずれかを満たす)がある
 - 進行性の骨びらんを認める
- 現時点において安全性の観点から MTX を投与できない患者(感染症リスクの高い患者、腎機能障害・間質性肺炎のため MTX を投与できない患者など)は原則として対象としないことが望ましい。
- 有害事象として心筋梗塞等の心血管系事象、静脈血栓塞栓症、リンパ増殖性疾患、固形癌等の悪性腫瘍が報告されている。欧州医薬品庁の勧告に伴い更新された欧州リウマチ学会のガイドラインの内容も考慮し、下記に該当する患者に対する本剤の投与に際しては、十分にリスク・ベネフィットを勘案すること⁷。
 - 年齢 65 歳以上の患者
 - 喫煙者および喫煙歴のある患者
 - 悪性腫瘍の病歴を有する患者

- ・ 心血管系事象のリスク因子(喫煙、高血圧、糖尿病、冠動脈疾患の既往、肥満、など)を有する患者
 - ・ 血栓や塞栓の危険因子(心筋梗塞や心不全の既往、エストロゲン含有ホルモン剤を使用中、体動困難、など)を有する患者
4. さらに、日和見感染に対する安全性を配慮して以下の3項目を満たすことが強く推奨される。
- ・ 末梢血白血球数 4000/mm³ 以上
 - ・ 末梢血リンパ球数 1000/mm³ 以上
 - ・ 血中β-D-グルカン陰性

用法・用量

通常、トファシチニブとして1回 5mg を1日2回経口投与する。

投与禁忌

1. 活動性結核を含む、重篤な感染症を合併している患者。
 - ・ 明らかな活動性を有している感染症を保有する患者においては、その種類に関係なく感染症の治療を優先し、感染症の治癒を確認後に本剤の投与を行う。本剤は、CRP などの炎症マーカーや、発熱などの症状を著明に抑制するため、感染症の悪化を見過ごす可能性がある。
2. 本剤の成分に過敏症を示した患者。
3. 重篤な感染症(敗血症等)の患者。
4. 好中球 500/mm³ 未満、リンパ球 500/mm³ 未満、ヘモグロビン値 8g/dL 未満のいずれかを示す患者。
5. 重度の肝機能障害を有する患者。
6. 妊婦、妊娠している可能性のある患者。

要注意事項

1. 本剤についての十分な知識とリウマチ治療の経験をもつ医師が使用すること。重篤な副作用が出現した際に、緊急かつ十分な対応が可能な施設で投与を行うこと。
2. 感染症
本剤は免疫反応に関与する JAK ファミリーを阻害するので、感染症に対する宿主免疫反応に影響を及ぼす可能性がある。国内外での臨床試験⁸や本邦の特定使用成績調査⁹において、結核、肺炎、敗血症、ウイルス感染などによる重篤な感染症および死亡例が報告されている。なかでも帯状疱疹ウイルス感染が多いのが特徴的である。特定使用成績調査では、統計的に有意に重篤な感染症の発現リスクが高い傾向が認められた⁹。男性、50歳以上、RAのStageがIII以上、関節リウマチのClassが3以上、感染症の既往歴あり、糖尿病の合併症あり、経口ステロイド使用歴あり(調査開始前3ヵ月以内)、タクロリムス使用歴あり(調査開始前3ヵ月以内)などが危険因子として抽出された⁹。

本剤の投与に際しては慢性感染症(慢性副鼻腔炎、歯周感染症、痔瘻など)に注意すること、治療中は十分な観察を行い、投与中に重篤な感染症が発現した場合は速やかに本剤の投与を中止するとともに適切な処置を行い、感染症のコントロールができるまでは再投与しないこと。また、患者に対し、発熱、倦怠感が出現した場合は、速やかに主治医に相談するよう指導すること。

1) 呼吸器感染症全般

呼吸器感染はその頻度と生命予後への影響から重要であり、副作用対策の観点から以下の項目に注意をして投与を行う必要がある。また、本剤投与中に発熱、咳、呼吸困難などの症状が出現した場合は、細菌性肺炎・結核・ニューモシスチス肺炎・薬剤性肺障害・原疾患に伴う肺病変などを想定した対処を行う。フローチャートおよび「生物学的製剤と呼吸器疾患 診療の手引き(日本呼吸器学会/編)」等を参照のこと。

- ・ 胸部X線撮影が即日可能であり、呼吸器内科専門医、放射線科専門医による読影所見が得られることが望ましい。
- ・ サイトカインシグナル伝達を阻害することによって、CRP などの炎症マーカーや、発熱、倦怠感といった症状が、感染症合併時に抑制される可能性があるため、特に臨床症候の変化に注意が必要である。
- ・ サイトカインを標的とする生物学的製剤の市販後調査で明らかにされた肺炎・重篤感染症危険因子^{10,11,12,13}が重複する患者(高齢、肺合併症、副腎皮質ステロイド投与、糖尿病、末梢血リンパ球減少など)への本剤の使用は、治療上の有益性が危険性を大きく上回ると判断される場合にのみ投与する。また、本剤の特徴に関して、家族にも十分注意するよう指導する必要がある。

2) 結核・非結核性抗酸菌症

- ・ スクリーニング時には問診・インターフェロン- γ 遊離試験(クオンティフェロン、T-SPOT)またはツベルクリン反応・胸部 X 線撮影を必須とし、必要に応じて胸部 CT 撮影などを行い、肺結核をはじめとする感染症の有無について総合的に判定する。
- ・ 結核の既感染者、胸部 X 線写真で陳旧性肺結核に合致する陰影(胸膜肥厚、索状影、5 mm 以上の石灰化影)を有する患者、インターフェロン- γ 遊離試験あるいはツベルクリン反応が強陽性の患者は潜在性結核を有する可能性があるため、必要性およびリスクを十分に評価し慎重な検討を行ったうえで、本剤による利益が危険性を上回ると判断された場合には本剤の開始を考慮してもよい。
- ・ 潜在性結核の可能性が高い患者では、本剤開始 3 週間前よりイソニアジド(INH)内服(原則として 300mg/日、低体重者には 5mg/kg/日に調節)を 6~9 ヶ月行う。
- ・ 結核の無症状病原体保有者への対応については、厚生労働省健康局結核感染症課長通知(平成 19 年 6 月 7 日健感発第 0607001 号)を参照すること[同内容は厚生労働省ホームページ「感染症法に基づく医師及び獣医師の届出について 2 結核」の項(<https://www.mhlw.go.jp/bunya/kenkou/kekaku-kansenshou11/01-02-02.html>)に掲載]。すなわち、結核の無症状病原体保有者と診断し、結核医療を必要とすると認められる場合

は“潜在性結核感染症”として、感染症法(平成10年法律第114号)第12条第1項の規定による事項を最寄りの保健所に直ちに届出なければならない。

- ・ 潜在性結核感染症の治療については日本結核病学会の「潜在性結核感染症治療指針」¹⁴を、また、その公費負担の適応については感染症法第37条および厚生労働省健康局結核感染症課長通知(平成19年8月1日健感発第0801001号)を参考に検討すること。
- ・ 非結核性抗酸菌感染症に対しては確実に有効な抗菌薬が存在しないため、同感染患者には原則として投与すべきでない。

3)ニューモシスチス肺炎

- ・ ニューモシスチス肺炎は、諸外国に比較して本邦 RA 患者での発現頻度が非常に高く、本剤投与中においても報告例・死亡例が存在する。危険因子(高齢、肺合併症、副腎皮質ステロイド投与、糖尿病、末梢血リンパ球減少など)を複数有する患者では ST 合剤によるニューモシスチス肺炎の発症抑制を考慮する¹⁵。
- ・ ST 合剤によるニューモシスチス肺炎の発症抑制については、厚生労働省保険局医療課長通知(平成24年2月1日保医発0201第2号)を参考に治療と公費負担の適用について検討すること。

4)ヘルペスウイルスを含むウイルス感染症

国内外の臨床試験では帯状疱疹の発現頻度の上昇が報告されている。また、ヘルペスウイルスの再活性化によると思われる播種性帯状疱疹を含む重篤な帯状疱疹が報告されている⁸。投与開始前に初発症状と早期受診を患者に説明し、重篤化を防止する。特に、帯状疱疹の既往のある患者では、治療上の有益性が危険性を大きく上回ると判断される場合にのみ、投与することが望ましい。このほか、Epstein-Barr ウイルス、サイトメガロウイルスの再活性化なども報告されている。

5)肝炎ウイルス感染症

- ・ 国内外の臨床試験で B 型肝炎および B 型肝炎ウイルス(HBV)再活性化が報告されている⁸。HBV 感染者(キャリアおよび既往感染者)に対しては、日本肝臓学会「B 型肝炎治療ガイドライン」を参考に対処する。
- ・ C 型肝炎ウイルス(HCV)感染者(キャリア)への本剤の投与例は少なく、一定の見解は得られていない。したがって、現時点ではキャリアへの投与は避けるのが望ましい。

3. 悪性腫瘍

JAK 阻害薬はそれ自体が発癌物質とは考えられていないが、薬理機序的に免疫監視機構に対しては抑制的に作用するため異常を生じた細胞の除去を妨げる可能性がある。因果関係は明らかでないものの、多重がん・進行がんを含む悪性腫瘍、リンパ増殖性疾患の発現が国内外の臨床試験で報告されている⁸。本剤の高用量を用いた RA 以外の臨床試験では中枢神経系・乳房などの稀な部位のリンパ増殖性疾患が報告されている。本剤群の、曝露当たりの悪性腫瘍発現率は、用量依存的

かつ投与期間依存的に増加する傾向が認められている⁸。本邦の特定使用成績調査でも悪性腫瘍の発現リスクが高い傾向が認められた⁹。海外の調査においても本剤は TNF 阻害薬と比較して悪性腫瘍の出現が増加することが報告されている¹⁶。この2つの調査において抽出された危険因子は、男性、50 歳以上、悪性腫瘍の合併症あり、糖尿病の合併症あり、MTX 使用歴あり(調査開始前 3 ヶ月以内)、生物学的製剤使用歴あり(調査開始前 3 ヶ月以内)、喫煙者および喫煙歴あり、などである^{9,16}。これらの点を踏まえたリスク・ベネフィットを十分考慮し、患者に十分説明したうえで、適応を慎重に判断すること。また、健康増進法第 19 条の 2 に基づく健康増進事業として市町村が実施しているがん検診を受診することを推奨する。

4. 血液およびリンパ系障害

本剤投与中は、定期的に、好中球数、リンパ球数、ヘモグロビン値を測定し、好中球 $1000/\text{mm}^3$ 未満、リンパ球 $500/\text{mm}^3$ 未満、ヘモグロビン 8g/dL 未満または 2g/dL 以上の低下を示した場合は、本剤の投与を中止し、原因を精査する。

5. 代謝および栄養障害

本剤投与によってコレステロール値、中性脂肪値等の脂質系の検査項目の上昇が報告されている¹⁷ため、本剤投与開始後は定期的に脂質検査値を確認すること。異常値を認めた場合は、必要に応じて日本動脈硬化学会「動脈硬化性疾患予防ガイドライン」などにのっとり脂質異常症治療薬の投与を行うことが推奨される。

6. 肝機能障害

本剤投与中に肝機能障害を起こした症例の報告がある⁸。本剤投与中は、定期的にトランスアミナーゼ値を測定するなど慎重に観察し、異常が認められた場合は適切な処置を行う。

7. 消化管穿孔

本剤投与中に消化管穿孔を起こした症例の報告がある⁸。憩室炎の既往・合併例には慎重な投与が必要である。憩室炎や消化管穿孔への対処ならびにそれらのリスク低減については日本消化管学会の「大腸憩室症(憩室出血・憩室炎)ガイドライン」を参考に適切に行うこと。

8. 間質性肺炎

本剤投与中に間質性肺炎を起こした症例の報告がある⁸。治療開始前に、KL-6 値測定、胸部 X 線検査(必要であれば CT 検査)等を行い、間質性肺炎の既往・合併、65 歳以上の高齢、喫煙歴などのリスク因子を考慮する。本剤投与中の患者で発熱、咳、呼吸困難等の呼吸器症状がみられた場合には、速やかに経皮的酸素濃度測定、KL-6 値測定、胸部 X 線検査(必要であれば CT 検査)等を実施すること。

9. 心筋梗塞等の心血管系事象および静脈血栓塞栓症

心血管系事象のリスク因子(喫煙、高血圧、糖尿病、冠動脈疾患の既往等)を有する患者では他の治療法を考慮すること。心血管系事象のリスク因子を有する 50 歳以上の RA 患者を対象とした海外臨床試験において、心筋梗塞等の心血管系事象の発現頻度は TNF 阻害薬群に比較し、本剤群で高い傾向が認められている⁴。また、JAK 阻害薬を1年以上長期使用すると静脈血栓塞栓症のリスクが上昇する、というメタ解析の報告がある¹⁸。本剤を投与する場合は、心筋梗塞等の心血管系事象、静脈血栓塞栓症の徴候及び症状の発現について十分に観察すること。使用中に心血管系事象や血栓塞栓症のリスク因子(心筋梗塞や心不全、エストロゲン含有ホルモン剤の使用、体動困難等)が加わった場合は本剤の継続について十分にリスク・ベネフィットを勘案すること。

10. 周術期管理

本剤投与中の周術期リスク、また、手術後の創傷治癒に関するエビデンスは十分でない。周術期における本剤の継続は、手術部位感染 (SSI)、創傷治癒遅延のリスクを高める可能性があることから、術前後は休薬することを推奨する。休薬により RA が再燃する可能性があることを十分に患者へ説明すること。術前休薬期間について定まったものはないが、参考例として、米国リウマチ学会/米国股・膝関節学会の周術期ガイドラインでは人工膝および股関節全置換術の場合は3日を目安としている¹⁹。局所症状に注意して SSI の早期発見に努めること。手術後は創がほぼ完全に治癒し、感染の合併がないことを確認した後の再投与が望ましい。

11. 高齢者

肝機能障害、腎機能障害を有する患者、潜在的な生理機能の低下が考えられる高齢者等では本剤の曝露量が増える可能性があるため、患者の状態に応じて1回 5mg を 1 日 1 回にするなど、減量を考慮する³。

12. 併用薬

- 免疫抑制作用が増強されると感染症のリスクが増加することが予想されるので、本剤と TNF 阻害薬、IL-6 阻害薬、T 細胞選択的共刺激調節薬等の生物学的製剤や、タクロリムス、アザチオプリン、シクロスポリン、ミゾリビン、他の JAK 阻害薬等との併用はしないこと。本剤投与時に発現する重篤な感染症は、本剤単独投与時と比較して抗リウマチ薬 (MTX を含む DMARD) 併用投与時では発現率が高い傾向が認められているため、特に注意すること。
- 本剤は、CYP3A4、及び一部 CYP2C19 により代謝される³。代謝阻害作用のある薬剤 (マクロライド系抗菌薬、ノルフロキサシン、アゾール系抗真菌薬、カルシウム拮抗薬、アミオダロン、シメチジン、フルボキサミン、抗 HIV 薬、C 型肝炎抗ウイルス薬、タクロリムス、シクロスポリンなど) と併用する場合には、トファシチニブの効果が増強される可能性があるため、本剤 5mg を1日1回に減量するなど用量に注意する。一方、CYP3A4 誘導薬 (抗てんかん薬、リファンピシン、リファブチン、モダフィニルなど) やセイヨウオトギリソウ (St. John's Wort、セント・ジョーンズ・ワート) 含有食品との併用では、効果が減弱する可能性がある。

13. ワクチン接種

- ・ 帯状疱疹(水痘)、麻疹、風疹、おたふくかぜ、BCG などの生ワクチン接種は、本剤投与中は禁忌である。生ワクチン接種が必要な場合、米国リウマチ学会のガイドラインでは、接種前1週間と接種後4週間は本剤の投与を中断することとされている²⁰。接種に際しては併用薬剤や年齢・肝、腎機能障害など患者背景を考慮する必要がある。
- ・ 50 歳以上の患者に対しては帯状疱疹予防のための不活化ワクチンである乾燥組換え帯状疱疹ワクチン(シングリックス®筋注用)が使用可能であるが、リウマチ性疾患患者における安全性のエビデンスは十分ではないため、当該患者のリスク・ベネフィットに鑑みて使用を考慮すること。
- ・ 呼吸器感染症予防のために、インフルエンザワクチンおよび新型コロナワクチンは可能な限り接種すべきであり、65 歳以上の高齢者には肺炎球菌ワクチンの接種も積極的に考慮すべきである。

14. 妊婦、産婦、授乳婦

ラットで催奇形性、ウサギで胚・胎児致死作用が報告されている。また、ラットで乳汁への移行が報告されているので、妊婦、産婦、授乳婦への投与はしないこと。妊娠可能な女性には本剤投与中、投与終了後、少なくとも1月経周期は適切な避妊を行うように指導すること。

参考文献

-
- ¹ Tanaka Y & Yamaoka K. JAK inhibitor tofacitinib for treating rheumatoid arthritis: from basic to clinical. *Mod Rheumatol* 2013;23:415-24.
 - ² Balanescu AR, Citera G, Pascual-Ramos V, et al. Infections in patients with rheumatoid arthritis receiving tofacitinib versus tumour necrosis factor inhibitors: results from the open-label, randomised controlled ORAL Surveillance trial. *Ann Rheum Dis* 2022;81:1491-503.
 - ³ Charles-Schoeman C, Buch MH, Dougados M. et al. Risk of major adverse cardiovascular events with tofacitinib versus tumour necrosis factor inhibitors in patients with rheumatoid arthritis with or without a history of atherosclerotic cardiovascular disease: a post hoc analysis from ORAL Surveillance. *Ann Rheum Dis* 2023;82:119-29.
 - ⁴ Ytterberg SR, Bhatt DL, Mikuls TR, et al. Cardiovascular and Cancer Risk with Tofacitinib in Rheumatoid Arthritis. *N Engl J Med* 2022;386:316-26.
 - ⁵ Kremer JM, Bingham CO 3rd, Cappelli LC, et al. Postapproval Comparative Safety Study of Tofacitinib and Biological Disease-Modifying Antirheumatic Drugs: 5-Year Results from a United States-Based Rheumatoid Arthritis Registry. *ACR Open Rheumatol* 2021;3:173-84.
 - ⁶ van Vollenhoven RF. Small molecular compounds in development for rheumatoid arthritis. *Curr Opin Rheumatol* 2013;25:391-7.
 - ⁷ Smolen JS, Landewé RBM, Bergstra SA, et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2022 update. *Ann Rheum Dis* 2023;82:3-18.
 - ⁸ 独立行政法人医薬品医療機器総合機構. ゼルヤンツ®(トファシチニブクエン酸塩) 審査結果報告書
 - ⁹ ファイザー. ゼルヤンツ®錠 5mg 適正使用情報 Vol.15 関節リウマチに対する特定使用成績調査(全例調査)の最終報告
 - ¹⁰ Takeuchi T, Tatsuki Y, Nogami Y, et al. Postmarketing surveillance of the safety profile of infliximab in 5000 Japanese patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2008;67:189-94.

-
- ¹¹ Koike T, Harigai M, Inokuma S, et al. Postmarketing surveillance of the safety and effectiveness of etanercept in Japan. *J Rheumatol* 2009;36:898–906.
- ¹² Koike T, Harigai M, Inokuma S, et al. Postmarketing surveillance of tocilizumab for rheumatoid arthritis in Japan: interim analysis of 3881 patients. *Ann Rheum Dis* 2011;70:2148–51.
- ¹³ Koike T, Harigai M, Ishiguro N, et al. Safety and effectiveness of adalimumab in Japanese rheumatoid arthritis patients: postmarketing surveillance report of the first 3,000 patients. *Mod Rheumatol* 2012;22:498–508.
- ¹⁴ 日本結核病学会予防委員会・治療委員会. 潜在性結核感染症治療指針. *結核* 2013;88:497–512.
- ¹⁵ Harigai M, Koike R, Miyasaka N. Pneumocystis pneumonia associated with infliximab in Japan. *N Engl J Med* 2007;357:1874–6.
- ¹⁶ Curtis JR, Yamaoka K, Chen YH, et al. Malignancy risk with tofacitinib versus TNF inhibitors in rheumatoid arthritis: results from the open-label, randomised controlled ORAL Surveillance trial. *Ann Rheum Dis* 2023;82:331–43.
- ¹⁷ Salgado E, Maneiro JR, Carmona L, et al. Safety profile of protein kinase inhibitors in rheumatoid arthritis: systematic review and meta-analysis. *Ann Rheum Dis* 2014;73:871–82.
- ¹⁸ Maqsood MH, Weber BN, Haberman RH, et al. Cardiovascular and Venous Thromboembolic Risk With Janus Kinase Inhibitors in Immune-Mediated Inflammatory Diseases: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Trials. *ACR Open Rheumatol* 2022;4:912–22.
- ¹⁹ Goodman SM, Springer BD, Chen AF, et al. 2022 American College of Rheumatology/American Association of Hip and Knee Surgeons Guideline for the Perioperative Management of Antirheumatic Medication in Patients With Rheumatic Diseases Undergoing Elective Total Hip or Total Knee Arthroplasty. *Arthritis Rheumatol* 2022;74:1464–73.
- ²⁰ Bass AR, Chakravarty E, Akl EA, et al. 2022 American College of Rheumatology Guideline for vaccinations in patients with rheumatic and musculoskeletal diseases. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2023;75:449–64.

一般社団法人 日本リウマチ学会
ガイドライン委員会
RA 治療薬ガイドライン小委員会
委員長 川人 豊
(2023.3.22)

